

Влияние подкожной формы метотрексата на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом

Князева Л.А., Мещерина Н.С., Князева Л.И., Горяйнов И.И., Степченко М.А., Понкратов В.И.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3

Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia 3, K. Marx St., Kursk 305041

Контакты: Лариса Александровна Князева; kafedra_n1@bk.ru

Contact: Larisa Knyazeva; kafedra_n1@bk.ru

Поступила 20.01.15

Цель исследования — оценить влияние подкожной формы метотрексата (МТ) методжекта на структурно-функциональные характеристики сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Обследовано 94 больных РА, соответствующих классификационным критериям ACR (1987) или ACR/EULAR (2010), позитивных по IgM ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Выполнены визуализация сонных артерий с определением локальной ригидности сосудистой стенки и исследование регионарной артериальной жесткости, включавшее оценку контурного анализа пульсовой волны, до лечения и после 12 мес терапии.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у больных РА имеет место субклиническое поражение магистральных артерий, проявляющееся увеличением толщины комплекса интима—медиа (КИМ) и индекса жесткости общей сонной артерии (ОСА); повышением индексов аугментации (AIp), жесткости (SI) и отражения (RI), величины которых коррелировали с длительностью РА, индексом активности DAS28, уровнем РФ и концентрацией АЦЦП. Применение МТ у больных РА сопровождалось статистически значимым снижением индекса DAS28, уменьшением толщины КИМ ОСА и локальной (каротидной) ригидности сосудистого русла. Более значимая динамика наблюдалась при длительности РА менее 2 лет, у больных этой группы толщина КИМ ОСА к концу наблюдения уменьшилась на 29% ($p < 0,01$), индекс жесткости ОСА снизился в среднем на 22,5% ($p < 0,05$). По данным контурного анализа пульсовой волны у больных РА после 12 мес лечения МТ наблюдалось снижение индексов AIp, SI и RI, в большей степени при длительности заболевания менее 2 лет; у больных этой группы данные параметры достигли контрольных значений, при позднем РА отмечено их уменьшение в среднем в 1,7 раза ($p < 0,01$), в 1,3 раза ($p < 0,01$) и в 1,8 раза ($p < 0,05$) соответственно.

Заключение. Терапия МТ обладает вазопротективным действием, что характеризуется уменьшением признаков ремоделирования ОСА и регионарной жесткости артериального русла.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; артериальная ригидность; метотрексат; методжект; толщина комплекса интима—медиа; общая сонная артерия; контурный анализ пульсовой волны.

Для ссылки: Князева ЛА, Мещерина НС, Князева ЛИ и др. Влияние подкожной формы метотрексата на структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3):258–265.

EFFECT OF SUBCUTANEOUS METHOTREXATE ON THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE VASCULAR WALL IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Knyazeva L.A., Meshcherina N.S., Knyazeva L.I., Goryainov I.I., Stepchenko M.A., Ponkratov V.I.

Objective: to evaluate the effect of a subcutaneous methotrexate (MT) formulation (methoject), on the structure and function of the vascular wall in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Subjects and methods. A total of 94 RA patients who met the 1987 ACR or 2010 ACR/EULAR classification criteria and who were positive for IgM rheumatoid factor (RF) and/or anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA) were examined. Carotid arteries were examined to assess local vascular wall stiffness, regional arterial stiffness and pulse wave velocity before and 12 months after start of MT therapy.

Results and discussion. The patients with RA were found to have subclinical great artery lesion manifesting itself as increases in common carotid artery (CCA) intima-media thickness (IMT) and stiffness index and as rises in peripheral augmentation index (AIP), stiffness index (SI), and reflection index (RI), the values of which correlated with the duration of RA, DAS28, the level of RF, and the concentration of ACPA. The use of MT in the patients with RA caused a statistically significant reduction in DAS28 and a decrease in CCA intima-media complex and local vascular (carotid) stiffness. More significant changes were observed when the duration of RA was less than 2 years; by the end of the follow up, this group showed a 29% decrease in CCA IMT ($p < 0.01$) and an average of 22.5% reduction in CCA stiffness ($p < 0.05$). 12-month MT therapy decreased AIP, SI, and RI values to a greater extent in the patients who had RA of less than 2 years; in this patient group, these parameters reached the reference values; in late RA, there were their average decreases by 1.7 ($p < 0.01$), 1.3 ($p < 0.01$), and 1.8 ($p < 0.05$) times, respectively.

Conclusion. MT therapy has vasoprotective activity, which is characterized by a reduction in the signs of CCA remodeling and regional stiffness in the vascular bed.

Keywords: rheumatoid arthritis; arterial stiffness; methotrexate; methoject; intima-media thickness; common carotid artery; pulse wave analysis.

For reference: Knyazeva LA, Meshcherina NS, Knyazeva LI, et al. Effect of subcutaneous methotrexate on the structure and function of the vascular wall in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2013;53(3):258–265 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-258-265>

Ревматоидный артрит (РА) в настоящее время рассматривается как заболевание с доказанным высоким кардиоваскулярным риском (КВР), поскольку до 50–60% преждевременной летальности при данной патологии приходится на сердечно-сосудистые осложнения (ССО), обусловленные ранним атеросклеротическим поражением сосудов, прежде всего инфаркт миокарда (ИМ), застойную сердечную недостаточность, внезапную смерть и цереброваскулярные поражения [1, 2].

Среди причин сложившейся ситуации у пациентов с РА выделяют ряд взаимосвязанных и взаимообусловленных факторов, включающих накопление традиционных факторов риска (ТФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (курение, избыточная масса тела, снижение физической активности, дислипидемия и др.), высокую распространенность коморбидных состояний (артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет – СД, метаболический синдром – МС – и т. д.), персистирование хронического аутоиммунного воспаления, длительную терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), а также неоправданно низкое внимание со стороны врачей к профилактике ССО у данной категории больных [3].

Вместе с тем в настоящее время подчеркивается необходимость оценки состояния сосудистой стенки сонных и периферических артерий как в общей популяции, так и у больных РА для своевременного выявления лиц с умеренным и/или высоким риском развития ССЗ, что лежит в основе стратегии их профилактики [4]. В последние годы доказано, что повышение артериальной ригидности (АР), снижение эластичности артериальных сосудов, увеличение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), нарушение эндотелиальной функции и утолщение комплекса интима–медиа (КИМ) связаны с наличием системного воспаления и ассоциируются с повышенным риском ССЗ и смертности [5].

Принимая во внимание, что на сегодняшний день хроническое воспаление обсуждается в качестве единого механизма, лежащего в основе патогенеза РА и атерогенеза, можно предположить, что активная патогенетическая терапия может оказывать положительное влияние на состояние артериального русла при РА, сдерживая развитие субклинического атеросклероза и снижая КВР. Среди всех БПВП, используемых для терапии РА, метотрексат (МТ) получил статус «золотого стандарта» и рассматривается как препарат выбора для начала лечения активного РА [6]. При этом следует отметить, что не более 1/3 больных РА могут продолжать лечение одним и тем же БПВП более 4 лет [7]. Это обосновывает необходимость создания новых групп препаратов, совершенствования существующих лекарственных средств, дальнейшего исследования механизмов их действия. Поэтому особый интерес представляет изучение влияния подкожной формы МТ (методжект), обладающей доказанной стабильно высокой биодоступностью, достоверно большей эффективностью и меньшей токсичностью [8, 9], на структурно-функциональные параметры сосудистой стенки при РА.

Цель исследования – оценить влияние подкожной формы МТ на структурно-функциональные характеристики сосудистой стенки у больных РА.

Материал и методы

Обследовано 94 больных РА, соответствующих классификационным критериям Американской коллегии рев-

матологов (ACR) 1987 г. или ACR и Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г., позитивных по IgM ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Средний возраст больных составил $39,4 \pm 6,5$ года. Ревматоидные узелки были выявлены у 28, периферическая нейропатия – у 17 больных. Большинство (90,4%) больных получали в качестве БПВП МТ (15,0–20,0 мг/нед), 76 (81%) пациентов принимали глюкокортикоиды (ГК), 82 – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Критериями включения являлись: информированное согласие пациента, активное течение РА в течение последних 3 мес, индекс DAS28–3,2 балла и выше, наличие ≥ 5 болезненных, ≥ 5 припухших суставов, уровень С-реактивного белка (СРБ) > 6 мг/л и/или СОЭ > 20 мм/ч, сохраненная способность к самообслуживанию, отсутствие противопоказаний к применению МТ.

Критериями исключения были: наличие АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточности, СД, инфекционных процессов любой локализации, гепатита В или С, заболевания почек (уровень креатинина > 133 мкмоль/л) и печени (уровни аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, билирубина, в 3 раза и более превышающие нормальные значения), ожирение (индекс массы тела – ИМТ – более 30 кг/м^2), проведение внутрисуставных инъекций ГК менее чем за 4 нед до рандомизации, прием ГК в дозе > 20 мг/сут в пересчете на преднизолон, вакцинация живыми вакцинами менее чем за 4 нед до начала лечения.

Все больные РА были рандомизированы на две группы: в 1-й ($n=44$) длительность заболевания была < 2 лет, во 2-й ($n=50$) – > 2 лет (табл. 1).

Таблица 1 Клиническая характеристика больных РА

Показатели	1-я группа ($n=44$)	2-я группа ($n=50$)
ЧБС28	13,1 [11,3; 15,9]	14,2 [11,9; 17,3]
ЧПС28	14,2 [11,3; 15,3]	13,7 [10,1; 16,8]
ВАШ боль, мм	55,7 [50,3; 67,8]	60,4 [51,0; 70,1]
DAS28, баллы	5,8 [4,6; 6,48]	5,7 [4,44; 6,7]
СОЭ, мм/ч	36,3 [33,8; 51,4]	38,9 [29,3; 46,1]
СРБ, мг/мл	18,5 [16,7; 26,8]	20,3 [14,6; 25,3]
Рентгенологическая стадия по Штейнбрюкеру: I / II / III / IV	0 / 18 (41) / 26 (59) / 0	0/8 (16) / 42 (84) / 0
Функциональный класс: I / II / III / IV	4 (9) / 38 (86) / 2 (5) / 0	1 (2) / 30 (60) / 9 (18) / 0
Курение	8 (18)	13 (26)
Отягощенный анамнез по ССЗ	6 (14)	8 (16)
Общий ХС, ммоль/л	3,9 [3,1; 5,3]	4,8 [3,6; 5,6]
ЛПВП, ммоль/л	1,51 [1,32; 1,69]	1,58 [0,8; 1,91]
ЛПНП, ммоль/л	2,6 [2,18; 2,96]	2,8 [2,1; 3,2]
Индекс атерогенности, усл. ед.	2,2 [1,7; 3,1]	2,5 [1,4; 3,8]
Суммарный КВР: низкий/умеренный/высокий/очень высокий	12 (27) / 30 (68) / 2 (5) / 0	7 (14) / 31 (62) / 12 (24) / 0

Примечание. Данные представлены в виде медианы (Me) [25-й; 75-й перцентили] или n (%). ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ХС – холестерин, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

Количественная оценка активности РА и эффективности терапии проводилась с использованием индекса DAS28 (Disease Activity Score). Суммарный КВР определяли по шкале SCORE, в случае наличия внесуставных проявлений у РФ/АЦП-позитивных больных РА в соответствии с рекомендациями EULAR вводили поправочный коэффициент 1,5; также учитывали соотношение общий ХС/ХС ЛПВП (<http://www.heartscore.org>, www.escardio.org).

Визуализацию общих сонных артерий выполняли с использованием метода дуплексного сканирования в М- и В-режимах, после 10-минутного отдыха пациента, на ультразвуковом комплексе Acuson X/10, оснащенный линейным датчиком 7,5 МГц. Измерение толщины КИМ общей сонной артерии (ОСА) осуществлялось в В-режиме в соответствии со стандартным протоколом [4] на трех уровнях сосудистого русла и билатерально: в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке ОСА с обеих сторон. В дальнейшем рассчитывалась средняя толщина КИМ как среднее из всех 12 измерений. В соответствии с рекомендациями ASE Consensus Statement для оценки толщины КИМ использовались средние значения, полученные в Carotid Atherosclerosis Progression Study, где показатели выше 75-го перцентиля в соответствующей возрастной группе считались высокими и соответствовали увеличению КВР [10]. Для оценки структурно-функциональных свойств ОСА определялся индекс жесткости (stiffness index β), характеризующий локальную ригидность сосудистого русла, который вычисляли по формуле: $\beta = \log(\text{САД}/\text{ДАД})/(\Delta\text{Д}/\text{Д})$ (усл. ед.), где Д – диаметр общей сонной артерии в диастолу; $\Delta\text{Д}$ – разница диаметров общей сонной артерии в систолу и диастолу; САД – систолическое артериальное давление (АД); ДАД – диастолическое АД [11].

Исследование регионарной артериальной ригидности включало оценку контурного анализа пульсовой волны, зарегистрированной методом фотоплетизмографии на аппарате «АнгиоСкан-01» (ООО «АнгиоСкан-Электроникс», Россия) в соответствии с требованиями по подготовке испытуемого и процедуре проведения тестов [12]. При контурном анализе пульсовой волны оценивались следующие параметры: индекс жесткости (SI, stiffness index), индекс отражения (RI, reflection index), индекс аугментации (Alp, augmentation index), центральное САД – прогноз (Spa, Systolic Pressure Aortic – prognosis).

Определение параметров ремоделирования артериального русла у больных РА проводилось до лечения и по-

сле 12 мес терапии МТ в дозе 20 мг/нед подкожно на фоне приема 5 мг фолиевой кислоты в неделю.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica Base for Windows версия 6.0 (StatSoft, США) и включала методы как параметрического, так и непараметрического анализа. Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову–Смирнову. Полученные результаты представлены в виде средних значений (M) $\pm$ стандартное отклонение (s) или медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей] (при распределении, отличном от нормального). Данные для качественных показателей представлены в виде абсолютных величин и доли в группе в процентах. Для установления значимости различий между группами до лечения по количественным признакам применялся непараметрический дисперсионный анализ (ANOVA) по критериям Манна–Уитни (для двух независимых групп) или Краскела–Уоллиса (для трех и более независимых групп). Для оценки зависимости между изучаемыми количественными параметрами рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки статистической значимости изменений исследуемых показателей на фоне лечения для зависимых групп применялся критерий Вилкоксона. Во всех процедурах статистического анализа за критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

В нашей работе у больных РА была проведена комплексная оценка структурно-функциональных свойств сосудистой стенки на нескольких уровнях, что позволило получить достаточно полную их характеристику. Выполненные исследования показали увеличение толщины КИМ ОСА в обеих группах больных РА в сравнении с контролем (рис. 1). Установлено, что доля пациентов с РА, толщина КИМ ОСА которых превышала значение 75-го перцентиля, что соответствует высокому КВР [10], составила 76,5% ($n=72$) и была значимо выше, чем в группе здоровых лиц – 32,6% ($n=15$). При этом у больных РА наблюдалось повышение частоты выявления утолщения КИМ ОСА по мере увеличения длительности заболевания. Так, если в 1-й группе ($n=44$) утолщение КИМ ОСА зарегистрировано у 30 (68,1%), то во 2-й ($n=50$) – у 42 (84%) больных, что соответственно на 34,8 и 51,4% ($p<0,001$) чаще, чем в группе контроля.

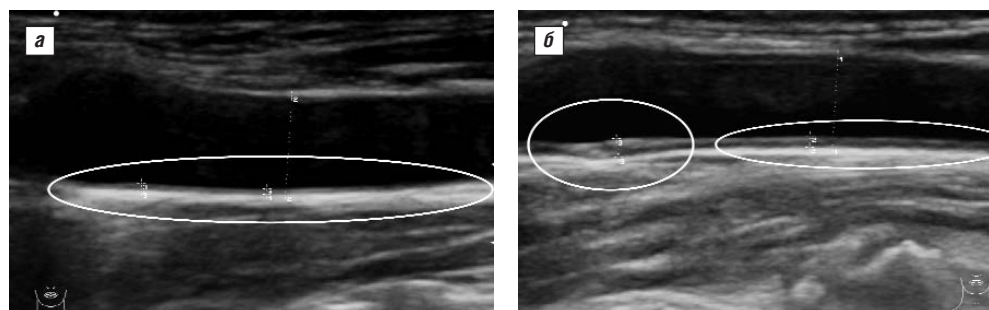


Рис. 1. Дуплексное сканирование общих сонных артерий. *а* – женщина 42 лет из группы контроля: толщина КИМ ОСА до 0,6 мм, с сохраненной дифференцировкой на слои; *б* – пациентка Б., 38 лет, длительность серопозитивного по РФ/АЦП РА 2 года, DAS28=6,3, функциональный класс (ФК) III: толщина КИМ ОСА до 0,8 мм, на уровне бифуркации левой ОСА – до 1,2 мм с утраченной дифференцировкой на слои в месте утолщения

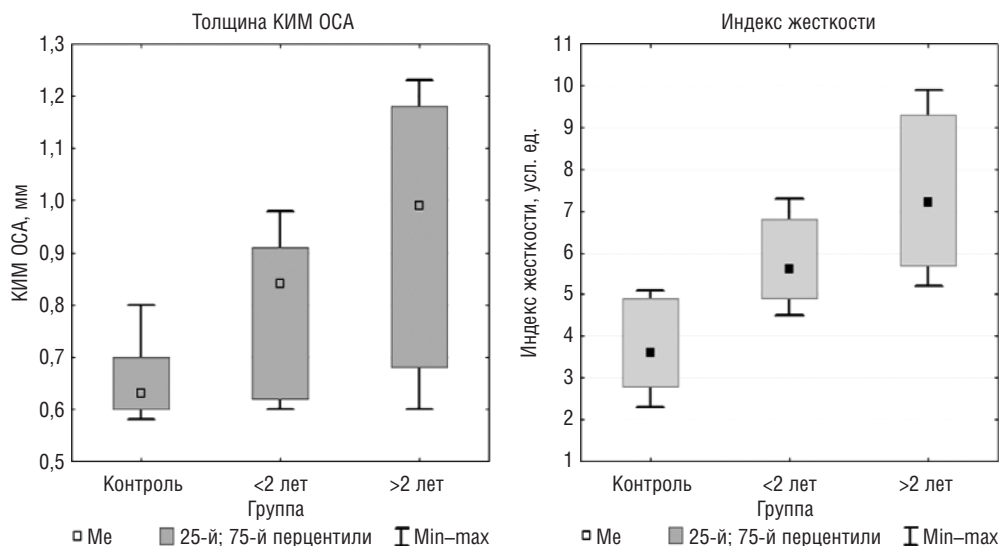


Рис. 2. Структурно-функциональные показатели ОСА у больных РА

Изучение структурно-функциональных параметров ОСА показало, что в 1-й группе больных РА толщина КИМ ОСА в среднем в 1,5 раза ($p=0,004$) превышала контрольное значение, при этом была на 16% ($p=0,001$) меньше, чем у больных 2-й группы (рис. 2). Индекс жесткости ОСА у больных с длительностью заболевания более 2 лет был в среднем в 1,8 раза ($p=0,001$) выше, чем в контроле, и на 31,7% ($p=0,008$) выше, чем у пациентов с меньшей длительностью РА.

Выявленные изменения толщины КИМ и индекса жесткости ОСА свидетельствуют о наличии у больных РА патологического ремоделирования ОСА, прогрессирующего с увеличением длительности заболевания. Толщина КИМ ОСА коррелировала с DAS28 ($r=0,45$; $p=0,008$), длительностью РА ($r=0,48$; $p=0,028$), индексом жесткости ОСА ($r=0,51$; $p=0,04$), уровнем РФ ($r=0,49$; $p=0,04$), АЦЦП ($r=0,45$; $p=0,003$), что подтверждает существенный вклад активности и длительности течения аутоиммунного воспаления при РА в формирование изменений архитектоники сосудистой стенки.

Оценка эластичности и жесткости крупных проводящих артерий и сосудистого тонуса мелких мышечных артерий и артериол в нашей работе проведена с использованием аппарата «АнгиоСкан-01» (Россия), в основу действия

которого положен метод фотоплетизмографии. АР и сосудистый тонус у больных РА определяли на основе контурного анализа пульсовой волны, форма которой взаимосвязана со СРПВ по артериальному дереву, а регистрируемый сигнал не зависит от локальных сосудистых изменений лоцируемой области, полностью определяется состоянием крупных артерий проводящего типа и сосудистым тонусом [12]. Надо отметить, что зарегистрированный сигнал отражает состояние циркуляции крови в аорте и всей артериальной системе и данный метод является чрезвычайно простым и быстрым тестом, основанным на прямой зависимости СРПВ и АР [12].

По данным нашего исследования, у 74% лиц контрольной группы регистрировались кривые типа С, характерного для молодых лиц с сохраненной эластичностью сосудов (рис. 3), при этом у большинства обследованных больных РА выявлены кривые типов А и В, которые рассматриваются как патологические, характеризующиеся уменьшением временного промежутка между прямой и отраженной компонентами пульсовой волны [12]. При проведении контурного анализа пульсовой волны установлено, что при РА только у 7 (15,9%) больных 1-й и у 4 (8%) больных 2-й группы наблюдались кривые типа С, в то время как патологические кривые, преимущест-

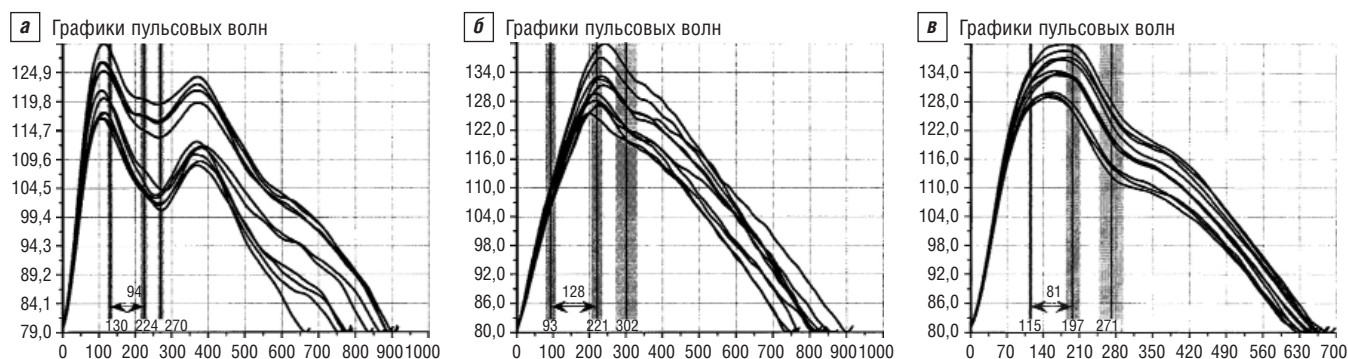


Рис. 3. Типы кривых пульсовой волны. а – женщина 38 лет из группы контроля: возраст сосудистой стенки – 31 год, тип пульсовой кривой С – 100%; б – пациентка Б., 40 лет, РФ/АЦЦП-серопозитивный РА, длительность заболевания 2 года 8 мес, DAS28=6,4, ФК II, возраст сосудистой стенки – 74 года, тип пульсовой кривой А – 100%; в – пациентка Л., 29 лет, РФ/АЦЦП-серопозитивный РА, длительность заболевания 1 год 2 мес, DAS28=5,8, ФК I, возраст сосудистой стенки – 49 лет, тип пульсовой кривой: а – 70%, б – 30%

венно типа А, были зарегистрированы у 23 (52,2%) пациентов 1-й и у 37 (74%) больных 2-й группы. Выявленное преобладание пульсовых волн типов А и В у больных с длительным течением РА свидетельствует о повышении у них жесткости магистральных артерий, что сопряжено с нарастанием постнагрузки на миокард левого желудочка с последующим развитием нарушений его диастолического расслабления [13].

Показателем, позволяющим количественно охарактеризовать тип кривой пульсовой волны, является индекс AIp. В ходе проведенного у всех больных РА исследования выявлено повышение индекса AIp, который имел положительные значения и нарастал по мере увеличения длительности заболевания (табл. 2). При этом следует отметить, что среднегрупповые значения AIp у больных с длительностью РА >2 лет были выше в среднем в 1,3 раза ($p=0,032$), чем у пациентов с ранней стадией болезни. Статистически значимое увеличение индекса SI, характеризующего структурно-функциональное состояние крупных резистивных сосудов (аорта и ее ветви) и среднюю СРПВ в этих сосудах, имело место у всех больных РА по сравнению с контролем, причем во 2-й группе SI в среднем на 11,2% ($p=0,022$) был выше, чем в 1-й. При этом у больных РА величина индекса SI не зависела от показателя SPa, отражающего уровень АД в проксимальном отделе аорты и брахиоцефальных сосудах. Значения SPa в 1-й и 2-й группах существенно не различались.

Индекс RI, характеризующий тонус мелких мышечных артерий, в 1-й группе в среднем в 1,3 раза ($p=0,048$), а во 2-й — в 1,8 раза ($p=0,001$) выше, чем в контроле, что свидетельствует о наличии у больных РА спазма мелких мышечных артерий, являющегося важным компонентом патогенеза ССЗ.

Таким образом, анализ полученных в нашем исследовании показателей структурно-функционального состояния артериального русла демонстрирует повышение регионарной жесткости сосудистой стенки у больных РА (увеличение индексов AIp и SI) уже на ранних этапах развития заболевания (длительность <2 лет). Вместе с тем наиболее выраженные изменения показателей, характеризующих АР и тонус мелких мышечных артерий, имеют место у больных с более длительным (>2 лет) анамнезом болезни. Выявлена корреляция между длительностью РА и индексами AIp, SI ($r=0,53$, $p=0,01$ и $r=0,49$, $p=0,04$ соответственно), индексами DAS28 и AIp, SI ($r=0,46$, $p=0,018$ и $r=0,51$,

$p=0,02$ соответственно), уровнем РФ и индексами AIp, SI и RI ($r=0,56$, $p=0,01$; $r=0,68$, $p=0,04$ и $r=0,42$, $p=0,035$ соответственно), концентрацией АЦЦП и индексами AIp, SI и RI ($r=0,48$, $p=0,03$; $r=0,62$, $p=0,018$; $r=0,48$, $p=0,044$ соответственно), что отражает участие «болезнь-опосредованных» факторов в механизмах повышения АР при РА.

Полученные нами результаты согласуются с имеющимися в настоящее время сведениями о зависимости жесткости сосудистой стенки у больных РА от активности воспаления в дебюте заболевания, что поддерживает мнение о влиянии слабо выраженного воспаления на АР при данной патологии [14].

В недавно опубликованных работах также установлено увеличение толщины КИМ и локальной ригидности сонных артерий у больных РА. Эти изменения коррелировали с активностью, тяжестью и длительностью заболевания, уровнем СРБ и СОЭ, приемом ГК и рассматривались в качестве предикторов ССЗ [15–17].

Все вышесказанное дает основание полагать, что терапия, направленная на подавление активности заболевания при РА, способна оказывать потенциальное влияние на КВР за счет снижения вклада системного воспаления в процессы атерогенеза.

Следует отметить, что если в целом, по данным ряда ранее выполненных исследований, МТ оказывает позитивное влияние на риск ССО при РА [18], то сведения о действии препарата на субклинические проявления атеросклероза крайне немногочисленны и противоречивы. Так, в исследовании S. Wallberg-Jonsson и соавт. [19] у пациентов с поздним РА, принимающих МТ в течение 6 мес, только в условиях подавления активности воспаления отмечалось некоторое уменьшение толщины КИМ сонных артерий, которое, однако, было статистически не значимо ($p=0,08$). В то же время Y. Kumeda и соавт. [20] не обнаружили каких-либо значимых ассоциаций между толщиной КИМ ОСА и приемом МТ, сделав вывод о том, что, по-видимому, не существует связи между лечением РА и ремоделированием артериальной стенки. Наряду с этим имеются сведения об увеличении риска сердечно-сосудистой летальности на фоне приема МТ у больных РА, уже имеющих атеросклеротическое поражение сосудов [18].

По данным нашего исследования, лечение МТ приводило к значимому снижению индекса DAS28 у больных РА, к концу наблюдения клиническое улучшение (хороший или удовлетворительный эффект по критериям

Таблица 2 Параметры контурного анализа пульсовой волны у больных РА ($n=94$), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Контроль ($n=46$)	Больные РА		Значение p
		1-я группа ($n=44$)	2-я группа ($n=50$)	
AIp, %	-12,1 [-18,6; 6,8]	15,6 [-2,4; 22,1]	19,4 [15,8; 38,1]	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,032$
SI, м/с	6,7 [5,9; 8,2]	8,5 [7,8; 9,6]	9,1 [8,1; 9,6]	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,022$
RI, %	25,6 [20,8; 36,9]	33,5 [27,7; 43,5]	62,0 [43,9; 74,3]	$p_{1-2}=0,048$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,001$
SPa, мм рт. ст.	120 [115; 123]	125 [121; 130]	126 [118; 130]	$p_{1-2}=0,086$ $p_{1-3}=0,072$ $p_{2-3}=0,081$

EULAR) суммарно было достигнуто у 89,3% больных (n=84); после 12-месячной терапии хороший эффект отмечался у 34% больных (n=32), удовлетворительный — у 55,3% (n=52), и в 6,4% случаев лечение было неэффективно; при этом низкая активность заболевания была достигнута у 36 (38,2%), ремиссия — у 25 (26,5%) больных. Следует подчеркнуть, что у подавляющего большинства больных до лечения была отмечена высокая степень активности РА (DAS28 >5,1), имевшая место у 72,7% (n=32) пациентов 1-й и у 82% (n=41) больных 2-й группы. После 12 мес лечения МТ ремиссия заболевания (DAS28 <2,6) была у 18 (41%), низкая активность (DAS28 <3,2) — у 10 (22,7%) больных с длительностью РА <2 лет. При большей длительности заболевания ремиссия была достигнута у 7 (14%), низкая активность (DAS28 <3,2) имела место у 26 (52%), умеренная — у 11 (22%); высокая — у 6 (12%) пациентов. Значения основных клинических и лабораторных показателей активности РА в группах обследованных больных после 12 мес терапии МТ представлены в табл. 3.

На фоне терапии МТ мы не наблюдали развития серьезных неблагоприятных реакций (НР), связанных с применением препарата. В целом МТ характеризовался хорошей переносимостью, только у 8 (8,5%) больных были зарегистрированы НР, не потребовавшие отмены препарата, среди которых отмечались: снижение аппетита (n=4), тошнота в начале лечения (n=2), выпадение волос (n=1), повышение активности аланинаминотрансферазы в 2,5 раза и аспартатаминотрансферазы в 1,5 раза (n=1), что не противоречит результатам выполненных ранее исследований [8, 9].

Оценка структурно-функциональных показателей ОСА после проведенной терапии МТ показала снижение доли пациентов с толщиной КИМ ОСА, превышавшей величину 75-го перцентиля от значений, полученных в Carotid Atherosclerosis Progression Study в соответствующей возрастной группе (рис. 4); при этом в 1-й группе высокий КВР сохранялся у 12 (27,2%), а во 2-й — у 20 (40%) пациентов.

Анализ морфофункциональных показателей ОСА показал уменьшение толщины КИМ ОСА после лечения: в 1-й группе на 29% (p<0,01), во 2-й — на 17,3% (p<0,01; табл. 4).

После проведенной терапии индекс жесткости ОСА в 1-й группе в среднем снизился на 22,5% (p<0,05), во 2-й — на 16,4% (p<0,05).

Таким образом, результаты нашего исследования показали уменьшение толщины КИМ ОСА и локальной (каротидной) ригидности сосудистого русла у больных РА на фоне терапии МТ, причем более выраженная динамика отмечалась у больных с ранней стадией РА.

В связи с этим надо отметить диагностическое значение толщины КИМ в качестве важнейшего фактора КВР, определение которого повышает предсказательную цен-

ность оценки абсолютного риска ССЗ. По данным Cardiovascular Health Study, утолщение КИМ ассоциировано с более высоким риском ИБС и ИМ [21]. Поэтому установленное в нашем исследовании уменьшение толщины КИМ ОСА на фоне терапии МТ является благоприятным фактором, указывающим на снижение КВР у обследованных больных РА.

Проведенный в нашей работе анализ результатов распределения больных по типу пульсовых волн после терапии МТ показал увеличение более чем в 2 раза доли пациентов, у которых регистрировались кривые типов С и В; при этом тип волны А сохранялся только у 9 (20%) больных ранней стадий РА и у 18 (36%) пациентов с длительностью болезни >2 лет (рис. 5).

Изучение характеристик контурного анализа пульсовой волны после лечения МТ у больных РА 1-й группы показало снижение индекса AIp более чем в 5 раз по сравнению с исходными показателями (p<0,001), индексы SI и RI не отличались от показателей контрольной группы. Во 2-й группе терапия МТ сопровождалась уменьшением индексов AIp, SI и RI в среднем в 1,7 раза (p<0,01), в 1,3 раза (p<0,01) и в 1,8 раза (p<0,05) соответственно при сохранении статистически значимых различий с контрольными значениями.

Таблица 3 Показатели активности РА после 12 мес терапии МТ, Ме [25-й; 75-й перцентиля]

Показатели	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=50)	p
ЧБС28	1,2 [0,3; 4,2]	4,8 [2,5; 6,1]	0,046
ЧПС28	1,0 [0; 3,1]	3,7 [2,1; 6,2]	0,008
ВАШ боль, мм	21,7 [14,3; 29,1]	28,4 [16,6; 38,2]	0,118
DAS28, баллы	3,18 [2,0; 4,1]	3,9 [3,2; 4,7]	0,116
СОЭ, мм/ч	17,8 [11,1; 31,6]	24,3 [16,3; 38,2]	0,01
СРБ, мг/мл	4,5 [1,6; 16,4]	8,1 [6,86; 21,96]	0,022

Примечание. Статистическую значимость определяли по критерию Манна-Уитни, разницу показателей считали статистически значимой при p<0,05.

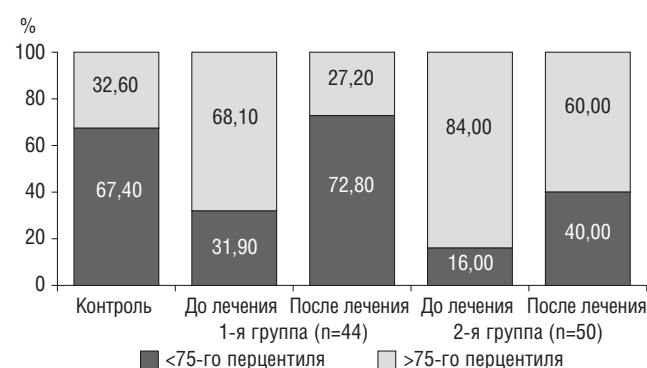


Рис. 4. Динамика толщины КИМ у больных РА на фоне лечения МТ

Таблица 4 Динамика структурно-функциональных показателей ОСА, Ме [25-й; 75-й перцентиля]

Показатель	1-я группа (n=44)		2-я группа (n=50)	
	исходно	12 мес	исходно	12 мес
Толщина КИМ ОСА, мм	0,84 [0,62; 0,98]	0,71 [0,58; 0,91]*	0,99 [0,68; 1,18]	0,88 [0,65; 1,01]*
Индекс жесткости, усл. ед.	5,6 [4,9; 6,8]	4,8 [3,9; 5,8]*	7,1 [5,7; 9,3]	6,5 [5,9; 8,1]*

Примечание: * — p<0,05 по сравнению с исходными значениями.

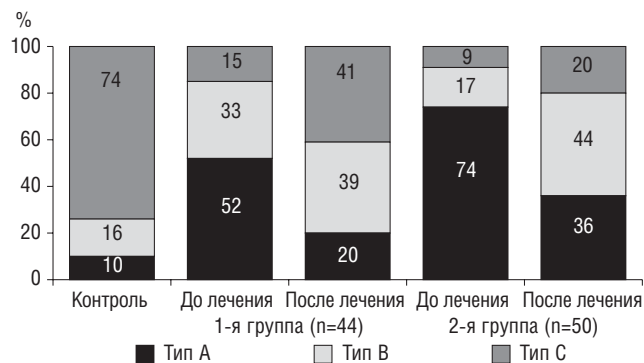


Рис. 5. Изменение типа пульсовых волн на фоне лечения МТ

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о регрессе структурно-функциональных нарушений артериального русла у больных РА после лечения МТ; подтверждением этому являются изменения параметров контурного анализа пульсовой волны, включающие снижение индексов AIP, SI, RI, при этом большая эффективность вазопротективного действия МТ была достигнута на ранней стадии болезни.

С учетом данных ряда крупных исследований, показавших прогностическую ценность сосудистой жесткости как предиктора ССЗ и общей смертности [22], установленное в нашей работе ее снижение у больных РА на фоне терапии МТ является благоприятным фактором, указывающим на улучшение прогноза и снижение КВР у данной категории больных. Уменьшение артериальной ригидности на фоне лечения МТ, вероятно, связано со снижением активности хронического аутоиммунного

воспаления, которое может способствовать развитию атеросклеротического поражения артериального русла при РА [3].

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что МТ оказывает вазопротективное действие как на крупные сосуды эластического типа (аорта и общие сонные артерии), так и на мелкие артерии мышечного типа.

Этот эффект был более выражен у больных с длительностью РА < 2 лет, что подтверждает целесообразность применения МТ на ранних стадиях заболевания с целью оптимизации терапии и уменьшения риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Полученные нами данные позволяют предположить, что результаты комплексного исследования структурно-функциональных свойств магистральных артерий в различных сосудистых бассейнах у больных РА следует учитывать при определении прогноза заболевания и оценке эффективности патогенетического лечения.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Kaplan MJ. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: assessment, prevention, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(2):405–26. doi: 10.1016/j.rdc.2010.02.002
- Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1690–7. doi: 10.1002/art.24092
- Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. *Consilium Medicum*. 2010;(2):112–8. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular risk factors in rheumatic diseases: relationship with inflammation. *Consilium Medicum*. 2010;(2):112–8. (In Russ.)].
- Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10 приложение 2:64. [Cardiovascular prevention: national guidelines. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011;10, Suppl. 2:64 (In Russ.)].
- Scarno A, Perrotta FM, Cardini F, et al. Beyond the joint: Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *World J Orthop*. 2014 July 18;5(3):328–35. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.328
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):8–26. [Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. New recommendations for the management of rheumatoid arthritis (EULAR, 2013): the role of methotrexate. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):8–26. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-8-26
- Медведь ЕЭ, Дубиков АИ, Белоголовых ЛА. Влияние метотрексата и лефлуномида на цитокиновый профиль и метаболизм оксида азота у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2006;(4):58–62. [Medved' EJe, Dubikov AI, Belogolovyyh LA. The effect of methotrexate and Leflunomide on cytokine profile and metabolism of nitric oxide in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;(4):58–62. (In Russ.)].
- Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):73–81. doi: 10.1002/art.23144
- Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Муравьев ЮВ и др. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):117–25. [Karateev DE, Luchikhina EL, Muravyev YV, et al. The first Russian strategic study of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis (REMARCA). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):117–25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-637
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21(2):93–111. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011

11. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S. Noninvasive measurement of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res*. 1987;144:345–52.
12. Парфенов АС. Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний. Мир измерений. 2008;(6):74–82. [Parfenov AS. Express diagnostics of cardiovascular diseases. *World measurements*. 2008;(6):74–82. (In Russ.)].
13. Драпкина ОМ, Кабурова АН. Жесткость сосудов и диастолическая сердечная недостаточность. Терапевтический архив. 2013;(11):75–81. [Drapkina OM, Kaburova AN. Vascular stiffness and diastolic heart failure. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archives*. 2013;(11):75–81. (In Russ.)].
14. Provan SA, Angel K, Semb AG, et al. Early prediction of increased arterial stiffness in patients with chronic inflammation: a 15-year followup study of 108 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011;38:606–12 [PMID: 21239744]. doi: 10.3899/jrheum.100689
15. Ristic GG, Lepic T, Glisic B, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1076–81. [PMID: 20208070]. doi: 10.1093/rheumatology/kep456
16. Van Sijl AM, Peters MJ, Knol DK, et al. Carotid intima media thickness in rheumatoid arthritis as compared to control subjects: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40:389–97. doi: 10.1016/j.semarthrit.2010.06.006
17. Князева ЛА, Мещерина НС. Влияние терапии инфликсимабом на уровень иммунологических маркеров кардиоваскулярного риска и ремоделирование артериального русла у больных ревматоидным артритом. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012;(4):49–55. [Knyazeva LA, Mescherina NS. Impact of infliximab treatment on the level of immunological markers of cardiovascular risk and arterial vasculature remodeling in patients with rheumatoid arthritis. *Kurskiy scientific-practical herald «Persons and his health»*. 2012;(4):49–55. (In Russ.)].
18. Попкова ТВ, Герасимова ЕВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):70–9. [Popkova TV, Gerasimova EV, Novikova DS, Nasonov EL. Methotrexate and risk of cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):70–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1297
19. Wallberg-Jonsson S, Ohman M, Rantapa a-Dahlqvist S. Which factors are related to the presence of atherosclerosis in rheumatoid arthritis? *Scand J Rheumatol*. 2004;33(6):373–9.
20. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*. 2002;46(6):1489–97. doi: 10.1002/art.10269
21. Алиева АС, Ротарь ОП, Конради АО. Оценка субклинического поражения сосудов на популяционном уровне. Трансляционная медицина. 2014;(2):26–38. [Alieva AS, Rotar OP, Konradi AO. Subclinical vascular damage assessment on population level. *Translyatsionnaya meditsina = Translational medicine*. 2014;(2):26–38. (In Russ.)].
22. Гончаров ИС, Ахметов РЕ, Александрия ЛГ и др. Современные представления о роли артериальной ригидности в патогенезе сердечной недостаточности. Клиническая фармакология и терапия. 2013;22(3):53–60. [Goncharov IS, Akhmetov RE, Alexandriya LG, et al. Arterial stiffness and heart failure. *Klinicheskaja farmakologija i terapija = Clinical pharmacology and therapeutics*. 2013;22(3):53–60. (In Russ.)].

Уважаемые читатели!

В №2 журнала «Научно-практическая ревматология» за 2015 г., в статье Каратеева А.Е. и Алексеевой Л.И. «Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоАртрозе)» в иллюстрации на странице 171 была допущена ошибка. Приносим авторам и читателям свои извинения и публикуем правильный вариант.

Редакция журнала
«Научно-практическая ревматология»

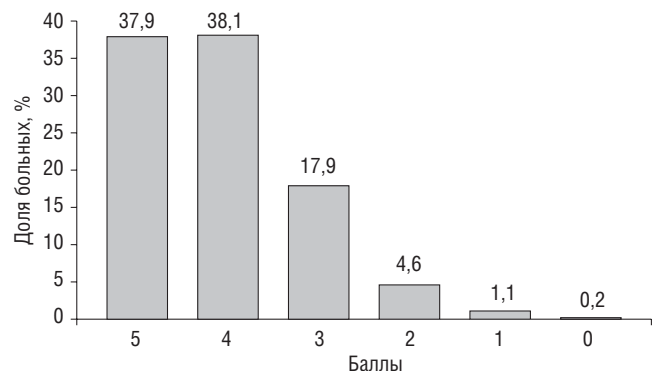


Рис. 1. Субъективная удовлетворенность лечением (по мнению пациентов, 0 – нет эффекта, 5 – превосходный эффект)